

(19)日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11)特許出願公開番号

特開平9-291011

(43)公開日 平成9年(1997)11月11日

(51)Int.Cl. <sup>9</sup>	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
A 6 1 K 7/00			A 6 1 K 7/00	K C D G H
審査請求 未請求 請求項の数16 F D (全 23 頁) 最終頁に続く				

(21)出願番号 特願平8-127955  
(22)出願日 平成8年(1996)4月24日

(71)出願人 000145862  
株式会社コーセー  
東京都中央区日本橋3丁目6番2号  
(72)発明者 近藤 千春  
東京都北区栄町48番18号 株式会社コーセー  
一研究所内  
(72)発明者 妹尾 正巳  
東京都北区栄町48番18号 株式会社コーセー  
一研究所内

(54)【発明の名称】 外用に適する組成物

(57)【要約】

【課題】 薬効成分を配合した化粧品、外用医薬品等の外用に適する組成物では、薬効成分の効果が十分でなかったり、あるいは、製剤中で変質するなどして所期の薬効が得られない場合が多く、その改善が望まれていた。

【解決手段】 本来薬効剤の有する作用が十分に発揮される組成物として、次の成分(A)及び(B)

(A) リンゴ抽出物

(B) チロシナーゼ活性阻害剤、活性酸素除去剤、抗酸化剤、細胞賦活剤、抗炎症剤及び保湿剤から選ばれる薬効剤の一種又は二種以上

を含有する組成物を提供する。

## 【特許請求の範囲】

【請求項1】 次の成分(A)及び(B)

(A) リンゴ抽出物

(B) チロシナーゼ活性阻害剤、活性酸素除去剤、抗酸化剤、細胞賦活剤、抗炎症剤及び保湿剤から選ばれる薬効剤の一種又は二種以上

を含有することを特徴とする組成物。

【請求項2】 薬効剤がチロシナーゼ活性阻害剤である請求項1項記載の組成物。

【請求項3】 チロシナーゼ活性阻害剤が、システイン及びその誘導体並びにその塩、グラブリジン、グラブレ、リクイリチン、イソリクイリチン及びこれらを含むカンゾウ抽出物、センブツカ抽出物、ケイケツウ抽出物、サンベンズ抽出物、ソウハクヒ抽出物、トウキ抽出物、イブキトラノオ抽出物、クララ抽出物、サンザシ抽出物、シラユリ抽出物、ホップ抽出物、ノイバラ抽出物及びヨクイニン抽出物から選ばれたものである請求項第2項記載の組成物。

【請求項4】 薬効剤が活性酸素除去剤である請求項1項記載の組成物。

【請求項5】 活性酸素除去剤が、SOD、マンニトール、ベーターカロチン等のカロテノイド類、ハイドロキノン、ビリルビン、コレステロール、トリプトファン、ヒスチジン、クエルセチン、クエルシトリン、カテキン、カテキン誘導体、没食子酸、没食子酸誘導体、オウゴン抽出物及びイチョウ抽出物等のフラボノイドを成分中に含む植物抽出物、ユキノシタ抽出物、ゴカヒ抽出物、ヤシャジツ抽出物及びジコッピ抽出物から選ばれたものである請求項第4項記載の組成物。

【請求項6】 薬効剤が抗酸化剤である請求項第1項記載の組成物。

【請求項7】 抗酸化剤が、ビタミンA類及びそれらの誘導体並びにそれらの塩、ビタミンB類及びそれらの誘導体並びにそれらの塩、ビタミンC及びその誘導体並びにそれらの塩、ビタミンD類及びそれらの誘導体並びにそれらの塩、ビタミンE及びその誘導体並びにそれらの塩、グルタチオン及びその誘導体並びにそれらの塩、BHT及びBHAから選ばれたものである請求項第4項記載の組成物。

【請求項8】 薬効剤が細胞賦活剤である請求項第6項記載の組成物。

【請求項9】 細胞賦活剤が、デオキシリボ核酸及びその塩、アデノシン三リン酸、アデノシン一リン酸などのアデニル酸誘導体及びそれらの塩、リボ核酸及びその塩、グアニン、キサンチン及びそれらの誘導体並びにそれらの塩などの核酸関連物質；血清除蛋白抽出物、脾臓抽出物、胎盤抽出物、鶏冠抽出物、ローヤルゼリーなどの動物由来の抽出物；酵母抽出物、乳酸菌抽出物、ビフィズス菌抽出物、靈芝抽出物などの微生物由来の抽出物；ニンジン抽出物、センブリ抽出物、ローズマリー抽出物、オウバク抽出物、ニンニク抽出物、ヒノキチオール、セファランチンなどの植物由来の抽出物； $\alpha$ -または $\gamma$ -リノレン酸、エイコサペンタエン酸及びそれらの誘導体、コハク酸及びその誘導体並びにそれらの塩、エストラジオール及びその誘導体並びにそれらの塩、グリコール酸、乳酸、サリチル酸などの $\alpha$ -ヒドロキシ酸及びそれらの誘導体並びにそれらの塩から選ばれたものである請求項第8項記載の組成物。

【請求項10】 薬効剤が抗炎症剤である請求項第1項記載の組成物。

【請求項11】 抗炎症剤が、グリチルリチン酸、グリチルレチン酸、メフェナム酸、フェニルブタゾン、インドメタシン、イブプロフェン、ケトプロフェン、アラントイン、グアiazレン及びそれらの誘導体並びにそれらの塩、 $\epsilon$ -アミノカプロン酸、酸化亜鉛、ジクロフェナクナトリウム、アロエ抽出物、シコン抽出物、サルビア抽出物、アルニカ抽出物、カミツレ抽出物、シラカバ抽出物、オトギリソウ抽出物、ユーカリ抽出物及びムクロジ抽出物から選ばれたものである請求項第10項記載の組成物。

【請求項12】 薬効剤が、保湿剤である請求項第1項記載の組成物。

【請求項13】 保湿剤がヒアルロン酸、コンドロイチン硫酸、デルマトン硫酸、ヘパラン硫酸、ヘパリン及びケラタン硫酸などのムコ多糖類及びそれらの塩、コラーゲン、エラスチン、ケラチンなどのタンパク質及びそれらの誘導体並びにそれらの塩、ソルビトール、イノシトール、トレハロース、尿素、ピロリドンカルボン酸およびその塩から選ばれたものである請求項第12項記載の組成物。

【請求項14】 皮膚外用剤である請求項第1項ないし第13項のいずれかの項記載の組成物。

【請求項15】 化粧品である請求項第1項ないし第13項のいずれかの項記載の組成物。

【請求項16】 外用医薬品である請求項第1項ないし第13項のいずれかの項記載の組成物。

## 【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は、外用に適した組成物に関し、更に詳細にはリンゴ抽出物と薬効剤を配合した化粧品、外用医薬品等外用に適する組成物に関する。

【0002】

【従来の技術】従来より、乳液、クリーム、化粧水、パック、洗浄料等の化粧品や、軟膏剤、分散液、クリーム剤、外用液剤等の外用医薬品には、これらに所定の薬効を付与することを目的として薬効成分が加えられている。例えば、日焼け等により生じる皮膚の黒化や炎症、色素沈着により生ずるシミ、ソバカス等の現象を防止するために、カラミン等や、アスコルビン酸類、グルタチオン、コロイドイオウ、ハイドロキノン、シンナミック

アルデヒド等が配合されており、また、肌荒れ改善、皮膚老化防止、細胞賦活の他、切創やひげそり後の傷の治療、ひび、あかぎれ、ただれ、痔疾、火傷などの改善等の創傷治療を目的に、アラントイン、アロエ抽出物、人参抽出物、シコンエキス、胎盤抽出物、牛血液除蛋白物、発酵代謝物等の薬効成分が配合されている。

【0003】

【発明が解決しようとする課題】しかしながら、これらの薬効成分を配合した化粧品、外用医薬品等の外用に適する組成物（以下、「外用組成物」ということがある）では、薬効成分の効果が十分でなかったり、あるいは、製剤中で変質するなどして所期の薬効が得られない場合が多く、その改善が望まれていた。

【0004】

【課題を解決するための手段】本発明者らは、外用組成物の薬効成分の効果を向上させるべく鋭意検討を行った結果、リング抽出物と薬効剤を組み合わせれば、本来薬効剤の有する作用が十分発揮されることを見出し、本発明を完成した。

【0005】すなわち、本発明は、次の成分（A）及び（B）

（A）リング抽出物

（B）チロシナーゼ活性阻害剤、活性酸素除去剤、抗酸化剤、細胞賦活剤、抗炎症剤及び保湿剤から選ばれる薬効剤の一種又は二種以上

を含有する組成物を提供するものである。

【0006】

【発明の実施の形態】本発明の（A）成分であるリング抽出物は、リング（セイヨウリングともいう。）；*Malus domestica* Borkhausen (Rosaceae) の果実（生）から抽出溶媒を用いて抽出する。その調製法は特に限定されないが、例えば種々の適当な溶媒を用いて低温もしくは室温～加温下で抽出される。

【0007】抽出溶媒としては、例えば水；メチルアルコール、エチルアルコール等の低級1価アルコール；グリセリン、プロピレングリコール、1，3-ブチレングリコール等の液状多価アルコール等の1種または2種以上を用いることができる。また、抽出方法としては洗浄した原料を抽出溶媒とともに混合破砕し、そのまま浸漬して抽出し、必要に応じて減圧濃縮や遠心分離およびろ過などを行う方法が挙げられる。好ましい抽出方法の例としては、含水濃度20～70%（v/v）の1，3-ブチレングリコールまたはエチルアルコールを用い、低温にて10～30日間抽出を行ったのちろ過し、得られたろ液をさらに10日間放置して熟成させ、再びろ過を行う方法が挙げられる。

【0008】本発明組成物におけるリング抽出物の含有量は、乾燥固形分として好ましくは0.00001～1重量%（以下単に「%」で示す）の範囲であり、抽出エキスとして好ましくは0.001～20重量%であり、

より好ましくは0.01～10%の範囲である。この範囲であれば、チロシナーゼ活性阻害剤、活性酸素除去剤、抗酸化剤、細胞賦活剤、抗炎症剤及び保湿剤の効果を相加的もしくは相乗的に高めることができる。

【0009】一方、本発明の（B）成分の薬効剤は、チロシナーゼ活性阻害剤、活性酸素除去剤、抗酸化剤、細胞賦活剤、抗炎症剤及び保湿剤から選ばれるものであるが、具体的な薬効剤としては、それぞれ以下に示すものが挙げられる。

【0010】（チロシナーゼ活性阻害剤）チロシナーゼ活性阻害剤としては、例えば、システイン及びその誘導体（例えば、N，N'-ジアセチルシスチンジメチル等）並びにその塩、グラブリジン、グラブレン、リクイリチン、イソリクイリチン及びこれらを含有するカンゾウ抽出物、センブリ抽出物、ケイソウ抽出物、サンベンズ抽出物、ソウハクヒ抽出物、トウキ抽出物、イブキトラノオ抽出物、クララ抽出物、サンザシ抽出物、シユリ抽出物、ホップ抽出物、ノイバラ抽出物及びヨクイニン抽出物等が挙げられる。

【0011】上記チロシナーゼ活性阻害剤のうち、特に好ましいものとしては、システイン及びその誘導体（例えば、N，N'-ジアセチルシスチンジメチル等）並びにその塩、グラブリジン、グラブレン、リクイリチン、イソリクイリチン及びこれらを含有するカンゾウ抽出物が挙げられる。

【0012】（活性酸素除去剤及び抗酸化剤）活性酸素除去剤としては、例えば、SOD、マンニトール、ベーターカロチン等のカロテノイド類、ハイドロキノン、ビルルビン、コレステロール、トリプトファン、ヒスチジン、クエルセチン、クエルシトリン、カテキン、カテキン誘導体、没食子酸、没食子酸誘導体、オウゴン抽出物及びイチョウ抽出物などのフラボノイドを成分中に含む植物抽出物、ユキノシタ抽出物、ゴカヒ抽出物、ヤシヤジツ抽出物、ジコッピ抽出物等が挙げられる。

【0013】また抗酸化剤としては、例えば、ビタミンAアセテート、ビタミンAパルミテート等のビタミンA類及びそれらの誘導体並びにそれらの塩、ビタミンB類及びそれらの誘導体並びにそれらの塩、リン酸-L-アスコルビルマグネシウム、L-アスコルビン酸硫酸エステルナトリウム、ビタミンCジパルミテート等のビタミンC及びその誘導体並びにそれらの塩、ビタミンD類及びそれらの誘導体並びにそれらの塩、ビタミンEリノレート等のビタミンE及びその誘導体並びにそれらの塩、グルタチオン及びその誘導体並びにそれらの塩、BHT及びBHA等が挙げられる。

【0014】上記活性酸素除去剤及び抗酸化剤のうち、特に好ましいものとしては、マンニトール、ベーターカロチン、ビタミンC及びその誘導体並びにそれらの塩、ビタミンE及びその誘導体並びにそれらの塩が挙げられる。

【0015】(細胞賦活剤)細胞賦活剤としては、例えば、デオキシリボ核酸及びその塩、アデノシン三リン酸、アデノシン一リン酸などのアデニル酸誘導体及びそれらの塩、リボ核酸及びその塩、グアニン、キサンチン及びそれらの誘導体並びにそれらの塩などの核酸関連物質；血清除蛋白抽出物、脾臓抽出物、胎盤抽出物、鶏冠抽出物、ローヤルゼリーなどの動物由来の抽出物；酵母抽出物、乳酸菌抽出物、ビフィズス菌抽出物、靈芝抽出物などの微生物由来の抽出物；ニンジン抽出物、センブリ抽出物、ローズマリー抽出物、オウバク抽出物、ニンニク抽出物、ヒノキチオール、セファランチンなどの植物由来の抽出物； $\alpha$ -または $\gamma$ -リノレン酸、エイコサペンタエン酸及びそれらの誘導体、コハク酸及びその誘導体並びにそれらの塩、エストラジオール及びその誘導体並びにそれらの塩、グリコール酸、乳酸、サリチル酸などの $\alpha$ -ヒドロキシ酸及びそれらの誘導体並びにそれらの塩等を挙げることができる。

【0016】これら細胞賦活剤のうち、特に好ましいものとしては、デオキシリボ核酸及びその塩、アデノシン三リン酸及びその塩、血清除蛋白抽出物、胎盤抽出物、酵母抽出物、ニンジン抽出物、乳酸、コハク酸及びその誘導体並びにそれらの塩が挙げられる。

【0017】(抗炎症剤)抗炎症剤としては、グリチルリチン酸、グリチルレチン酸、メフェナム酸、フェニルブタゾン、インドメタシン、イブプロフェン、ケトプロフェン、アラントイン、グアイアズレン及びそれらの誘導体並びにそれらの塩、 $\epsilon$ -アミノカプロン酸、酸化亜鉛、ジクロフェナクナトリウム、アロエ抽出物、シコン抽出物、サルビア抽出物、アルニカ抽出物、カミツレ抽出物、シラカバ抽出物、オトギリソウ抽出物、ユーカリ抽出物、ムクロジ抽出物等が挙げられる。

【0018】これらの抗炎症剤のうち、特に好ましいものは、グリチルリチン酸、グリチルレチン酸、グアイアズレン及びそれらの誘導体並びにそれらの塩、 $\epsilon$ -アミノカプロン酸、アロエ抽出物、シコン抽出物、カミツレ抽出物である。

【0019】(保湿剤)保湿剤としては、ヒアルロン酸、コンドロイチン硫酸、デルマトン硫酸、ヘパリン硫酸、ヘパリン及びケラタン硫酸などのムコ多糖類及びそれらの塩、コラーゲン、エラスチン、ケラチンなどのタンパク質及びそれらの誘導体並びにそれらの塩、ソルビトール、イノシトール、トレハロース、尿素、ピロリドンカルボン酸およびその塩等があげられる。

【0020】これら保湿剤のうち、特に好ましいものは、皮膚の構成成分であり、従来から化粧品に配合されているヒアルロン酸、コンドロイチン硫酸、デルマトン硫酸、ヘパリン硫酸、ヘパリン及びケラタン硫酸などのムコ多糖類及びそれらの塩、コラーゲン、エラスチン、ケラチンなどのタンパク質及びそれらの誘導体並びにそれらの塩である。これらの各成分は、その起源について

特に制約はなく、動物由来、微生物由来、合成品のいずれであってもよい。また、その抽出方法、精製処理方法等、製法についても特に制約はない。

【0021】上記(B)成分の薬効剤の本発明の組成物への配合量は、薬効剤の種類により相違するが、以下に示す範囲とすることが好ましい。この範囲であれば、(A)成分のリンゴ抽出物と組み合わせた場合、薬効剤が本来有する効能を十分に発揮させることができる。

【0022】すなわち、本発明組成物におけるチロシナーゼ活性阻害剤の配合量は、乾燥固形分として好ましくは0.0001~10%であり、より好ましくは0.001~5%の範囲である。この範囲であればチロシナーゼ活性阻害剤単独で用いた場合より優れたチロシナーゼ活性阻害効果を示し、かつ、使用感の良好な組成物が得られる。

【0023】活性酸素除去剤の配合量は、好ましくは0.00001~5%、より好ましくは0.001~3%の範囲である。この範囲であればより優れた活性酸素除去効果の発現がみられ、かつ、優れた使用感の組成物が得られる。

【0024】抗酸化剤の配合量は、好ましくは0.00001~5%、より好ましくは0.001~3%の範囲である。この範囲であればより優れた抗酸化効果の発現がみられ、かつ、優れた使用感の組成物が得られる。

【0025】細胞賦活剤の配合量は、経時安定性の点から好ましくは0.001~5%、より好ましくは0.01~3%の範囲であり、この範囲であれば優れた細胞賦活効果がみられ、かつ、優れた使用感の組成物が得られる。

【0026】また、優れた抗炎症効果効果の発現がみられ、かつ、優れた使用感の組成物が得られる抗炎症剤の配合量としては、0.0001~5%の範囲が好ましく、0.01~3%の範囲がより好ましい。

【0027】更にまた、保湿剤であるムコ多糖類及び/又はタンパク質の本発明組成物中の配合量は、好ましくは0.0001~5%、より好ましくは0.001~3%の範囲である。この範囲であればより優れた保湿効果が発現し、かつ、優れた使用感の組成物が得られる。

【0028】これらのチロシナーゼ活性阻害剤、活性酸素除去剤、抗酸化剤、細胞賦活剤、抗炎症剤及び保湿剤は、一種又は二種以上組み合わせて用いることができる。

【0029】本発明の組成物は、常法に従い、必須成分である(A)成分と(B)成分とを通常の外用組成物として知られる種々の形態の基剤に配合して調製することができる。

【0030】組成物の形態の例としては、特に限定されず、例えば、乳液、クリーム、化粧水、パック、洗浄料、口紅・ファンデーションなどのメーキャップ化粧料、頭皮・毛髪用品等の化粧品や、軟膏剤、分散液、ク

リーム剤、外用液剤等の医薬品などとしてすることができ、外用組成物の基剤としては、これら外用剤の形態に応じた基剤、例えば、精製水、低級アルコール、多価アルコール、油脂、界面活性剤、紫外線吸収剤、紫外線散乱剤、増粘剤、色素、顔料、防腐剤、香料等を用いることができる。

#### 【0031】

【実施例】次に参考例、試験例及び実施例を挙げて本発明を更に詳細に説明するが、本発明はこれらになんら制約されるものではない。

#### 【0032】参考例1 リンゴ抽出物の製造

リンゴ果実1kgと40%(v/v)1,3-ブチレングリコール3lを混合破碎し、15日間室温にて浸漬した後濾過する。濾液を冷暗所にて5日間放置した後、濾過してリンゴ抽出物を得た。

#### 【0033】参考例2 植物抽出物の製造

カンゾウ(日局)、ソウハクヒ(日局)、クジン(クララ)(日局)、トウキ(日局)の各10gにそれぞれ70%エチルアルコール100mlを加え、室温で時々攪拌しながら3日間抽出し、濾過して各植物抽出物を得た。

#### 【0034】試験例1 チロシナーゼ活性阻害試験

下記方法により、参考例1で得たリンゴ抽出物及び参考例2で得た植物抽出物について、単独またはそれらを組み合わせた試料のチロシナーゼ活性阻害率を調べた。すなわち、各試料に酵素溶液[シグマ社製、28,000単位のチロシナーゼ10mgを0.1Mリン酸緩衝液(pH6.8)20mlに溶解したもの]0.1mlを加え、さらに0.1Mリン酸緩衝液(pH6.8)を加え4.0mlとし、これを25℃にて10分間インキュベートした。

【0035】次いで、これにあらかじめ25℃に保っておいた基質溶液[L-DOPA(東京化成製)198.0mgを0.1Mリン酸緩衝液(pH6.8)100mlに溶解したもの]1.0mlを加え、10分間反応せしめた。反応後、475nmにおける吸光度(OD<sub>S</sub>)を測定した。同様に、加熱失活させた前記酵素を用いて反応させた時の吸光度(OD<sub>HE</sub>)及び試料無添加のときの吸光度(OD<sub>B</sub>)を測定し、数式1よりチロシナーゼ活性の活性阻害率を算出した。この結果を表1に示す。

#### 【0036】

##### 【数1】

$$\text{チロシナーゼ活性阻害率(\%)} = \frac{\text{OD}_B - (\text{OD}_S - \text{OD}_{HE})}{\text{OD}_B} \times 100$$

OD<sub>S</sub> : 試料吸光度

OD<sub>B</sub> : 試料無添加時の吸光度

OD<sub>HE</sub> : 酵素不活性時の吸光度

#### 【0037】(結果)

【表1】

試料	(反応系への添加量(ml))					チロシナーゼ活性阻害率(%)
	リンゴ抽出物	カンゾウ抽出物	ソウハクヒ抽出物	クジン抽出物	トウキ抽出物	
1	0.1	0.01	—	—	—	92.9
2	0.1	—	0.01	—	—	88.2
3	0.1	—	—	0.1	—	89.5
4	0.1	—	—	—	0.1	90.1
5	0.1	—	—	—	—	25.1
6	—	0.01	—	—	—	45.3
7	—	—	0.01	—	—	14.3
8	—	—	—	0.1	—	29.0
9	—	—	—	—	0.1	31.2

【0038】表1から明らかなごとく、リンゴ抽出物とチロシナーゼ活性阻害剤を組み合わせた場合には、リンゴ抽出物またはチロシナーゼ活性阻害剤を単独で用いた場合よりチロシナーゼ活性阻害作用が高く、相乗的な美白効果を示した。従って、リンゴ抽出物とチロシナーゼ活性阻害剤を組み合わせた本発明組成物は、これを肌に適用することにより、極めて優れたチロシナーゼ活性阻

害作用を発揮し、日焼けによる肌の黒色化、シミ、ソバカスなどを効果的に抑制する。

#### 【0039】実施例1

クリーム：表2に示す組成及び下記製法でクリームを調製し、その美肌効果を調べた。この結果を表3に示す。

#### 【0040】(組成)

##### 【表2】

成分(%)	本発明品		比較品			
	1	2	1	2	3	4
(1) ミツロウ	6.0	6.0	6.0	6.0	6.0	6.0
(2) セタノール	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0
(3) 還元ラノリン	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0
(4) スクワラン	30.0	30.0	30.0	30.0	30.0	30.0
(5) ガリシエチレンソルビタン モノラウリン酸エステル	4.0	4.0	4.0	4.0	4.0	4.0
(6) リンゴ抽出物*1	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0
(7) ヨクイニン抽出物*2	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0
(8) カンゾウ抽出物*3	0.1	0.1	0.1	—	—	—
(9) 防腐剤	0.1	0.1	—	0.1	0.1	—
(10) 香料	—	0.01	—	—	0.01	—
(11) 防腐剤	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2
(12) 香料	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05
(13) 精製水	残量	残量	残量	残量	残量	残量

\*1 参考例1で製造したもの

\*2 丸善製薬社製

\*3 参考例2で製造したもの

## 【0041】(製法)

A. 成分(1)～(7)、(11)及び(12)を混合し、加熱して70℃に保つ。

B. 成分(8)～(10)及び(13)を混合し、加熱して70℃に保つ。

C. AにBを加え、混合した後、冷却してクリームを得た。

【0042】(試験方法)被験クリーム1品につき27～54才の女性15名をパネルとし、毎日朝と夜の2回、12週間にわたって洗顔後に被験クリームの適量を

顔面に塗布した。塗布による美肌効果を以下の基準によって評価した。

## 【0043】(評価基準)

<評価> <内 容>

有 効 肌のくすみが目立たなくなった。

やや有効 肌のくすみがあり目立たなくなった。

無 効 使用前と変化なし。

## 【0044】(結果)

【表3】

		本発明品		比較品			
		1	2	1	2	3	4
美 肌 効 果	有 効	12	14	2	4	5	0
	やや有効	3	1	3	10	8	2
	無 効	0	0	10	1	2	13

【0045】表3の結果に示される如く、本発明品1に代表されるリンゴ抽出物とヨクイニン抽出物を組合せた本発明組成物および本発明品2に代表されるリンゴ抽出物とヨクイニン抽出物及びカンゾウ抽出物を組合せた本

発明組成物は、これらを皮膚に適用することにより、肌の「くすみ」等の発生の防止、改善することができ、美しい肌とすることが明らかとなった。

## 【0046】実施例2

化粧水：

(処方)	(%)
(1) グリセリン	5.0
(2) 1,3-ブチレングリコール	6.5
(3) ポリオキシエチレン(20E.O.)ソルビタン モノラウリン酸エステル	1.2
(4) エチルアルコール	8.0
(5) リンゴ抽出物*1	10.0
(6) カンゾウ抽出物*2	0.5
(7) 防腐剤	適量
(8) 香料	適量

## (9) 精製水

残量

\* 1 参考例1で製造したもの

\* 2 参考例2で製造したもの

## 【0047】(製法)

A. 成分(3)、(4)、(7)及び(8)を混合溶解する。

B. 成分(1)、(2)、(5)、(6)及び(9)を

乳液:

(処方)

(%)

(1) ポリオキシエチレン(10E. O.) ソルビタン  
モノステアレート

1. 0

(2) ポリオキシエチレン(60E. O.) ソルビット  
テトラオレエート

0. 5

(3) グリセリルモノステアレート

1. 0

(4) ステアリン酸

0. 5

(5) ベヘニルアルコール

0. 5

(6) スクワラン

8. 0

(7) リング抽出物\* 1

5. 0

(8) システイン\* 2

1. 0

(9) 防腐剤

0. 1

(10) カルボキシビニルポリマー

0. 1

(11) 水酸化ナトリウム

0. 05

(12) エチルアルコール

5. 0

(13) 精製水

残量

(14) 香料

適量

\* 1 参考例1で製造したもの

\* 2 システイン(和光純薬社製)を1. 0mg/mlになるように水で希釈して用いた。

## 【0049】(製法)

A. 成分(8)~(13)を加熱混合し、70℃に保つ。

B. 成分(1)~(6)を加熱混合し、70℃に保つ。

軟膏:

(処方)

(%)

(1) ステアリン酸

18. 0

(2) セタノール

4. 0

(3) トリエタノールアミン

2. 0

(4) グリセリン

5. 0

(5) リング抽出物\* 1

1. 0

(6) ソウハクヒ抽出物\* 2

1. 0

(7) トウキ抽出物\* 3

1. 0

(8) 精製水

残量

\* 1 参考例1で製造したもの

\* 2 参考例2で製造したもの

\* 3 参考例2で製造したもの

## 【0051】(製法)

A. 成分(3)、(4)及び(8)の一部を加熱混合し、75℃に保つ。

B. 成分(1)及び(2)を加熱混合し、75℃に保つ。

混合溶解する。

C. AとBを混合して均一にし、化粧水を得た。

## 【0048】実施例3

C. BにAを加えて混合し、均一に乳化する。

D. Cを冷却後(7)、(14)を加え、均一に混合して乳液を得た。

## 【0050】実施例4

C. AをBに徐々に加える。

D. Cを冷却しながら(8)の残部で溶解した(5)~(7)を加え、軟膏を得た。

## 【0052】試験例2 光加齢防止効果試験

リング抽出物と表4記載の薬効剤を、それぞれ単独また

は混合して試料とし、水で希釈後、下記測定方法により、光加齢防止効果を調べた。

【0053】

【表4】

試料	(試料中の配合量(%))		
	リンゴ抽出物*1	SOD*2	リン酸-L-アスコルビルマギネシア*3
10	0.5	0.5	—
11	0.5	—	3.0
12	0.5	—	—
13	—	0.5	—
14	—	—	3.0
15	—	—	—

\*1 参考例1で製造したもの

\*2 シグマ社製

\*3 日光ケミカルズ社製

【0054】6週齢のヘアレスマウスに紫外線を照射して作成する、光加齢モデルマウスに対する効果を測定した。すなわち0.105 J/cm<sup>2</sup>の紫外線を週3回、のべ20週間照射し、試料の塗布はマウス背部に0.1 ml、毎日(照射の場合は照射2時間前に)おこなった。1群は6匹とした。塗布による光加齢防止効果を、きめとしわを示す加齢スコア(10週後及び20週後に評価)と皮膚色の黄色化(20週後に評価)について下の基準により評価した。

【0055】1) 加齢スコア

きめスコアとしわスコアを加算して加齢スコアとした。加齢スコアはマウスの光加齢が進行するほど、その値は大きくなる。

【0056】きめスコア:

[スコア] [状態]

0 きめが整っている

1 きめがやや乱れている

2 きめが乱れている

3 きめの消失

【0057】しわスコア:

[スコア] [状態]

0 しわがない

1 細かいしわがある

2 やや粗いしわがある

3 粗いしわがある

【0058】2) 皮膚色の黄色化

皮膚色はマウス加齢に伴い、黄味が増す(b値の増加)傾向にある。マウス皮膚を色差計で測色し、b値の試験前に対する試験終了時の値の変化をΔbとして、皮膚色を評価した。加齢スコア及び皮膚色の黄色化の評価結果を表5に示す。

【0059】

【表5】

試料	加齢スコア			皮膚色の黄色化
	照射前	10週後	20週後	Δb(20週後)
10	0.0	0.0	1.0	+0.48
11	0.0	0.0	1.0	+0.43
12	0.0	1.6	4.0	+0.98
13	0.0	1.5	3.7	+1.02
14	0.0	1.7	4.1	+0.85
15	0.0	2.3	5.6	+1.23
対照 紫外線非照射	0.0	0.0	1.1	+0.55

【0060】表5に示されるように、リンゴ抽出物と薬効剤の組み合わせは、光加齢モデルマウスの加齢スコアや皮膚色の黄色化を抑制する働きがあり、皮膚の老化を防止する効果があることが明らかになった。

【0061】実施例5

乳液: 表6に示す組成物及び下記製法で乳液を調製し、その美肌効果及び皮膚老化防止効果を調べた。この結果を表7に示す。

【0062】(組成)

【表6】



成 分 (%)	本発明品	比較品		
	3	5	6	7
(1) スクワラン	5.0	5.0	5.0	5.0
(2) ワセリン	2.0	2.0	2.0	2.0
(3) ミツロウ	0.5	0.5	0.5	0.5
リノール酸 (4) エステル	0.8	0.8	0.8	0.8
ポリオキシエチレン(20E.O.) (5) オレイルエーテル	1.2	1.2	1.2	1.2
(6) 1,3-ブチレンジオール	5.0	5.0	5.0	5.0
(7) リンゴ抽出物*1	0.1	0.1	—	—
(8) dl- $\alpha$ -トコフェロール*2	0.01	—	0.01	—
(9) エチルアルコール	5	5	5	5
(10) 防腐剤	0.2	0.2	0.2	0.2
(11) 香料	0.1	0.1	0.1	0.1
(12) キンナガム(2%水溶液)	20	20	20	20
(13) 精製水	残量	残量	残量	残量

\*1 参考例1で製造したもの

\*2 シグマ社製

## 【0063】(製法)

A. 成分(6)、(7)、(9)及び(13)を加熱混合し、70℃に保つ。

B. 成分(1)～(5)、(8)及び(10)を加熱混合し、70℃に保つ。

C. 上記Bを先のAに加えて混合し、成分(12)を加えて均一に乳化し、30℃まで冷却して、成分(11)を加え、均一に混合して乳液を得る。

【0064】(試験方法)被験乳液1品につき26～50才の女性15名をパネルとし、毎日、朝と夜の2回、12週間にわたって洗顔後に被験乳液の適量を顔面に塗布した。塗布による美肌及び皮膚老化防止効果を下の基準によって評価した。

## 【0065】美肌効果:

[評価] [内 容]

有 効 肌のくすみが目立たなくなった。  
 やや有効 肌のくすみがあまり目立たなくなった。  
 無 効 使用前と変化なし。

## 【0066】皮膚老化防止効果:

[評価] [内 容]

有 効 肌のはり、つやが改善された。  
 やや有効 肌のはり、つやがやや改善された。  
 無 効 使用前と変化なし。

## 【0067】(結果)

【表7】

		本発明品	比較品		
		3	5	6	7
美 肌 効 果	有 効	12	0	0	0
	やや有効	3	6	6	1
	無 効	0	9	9	14
老 化 防 止 効 果	有 効	14	0	0	0
	やや有効	1	6	4	1
	無 効	0	9	11	14

【0068】表7の結果に示す如く、本発明品3に代表されるリンゴ抽出物と抗酸化剤を組み合わせた組成物を皮膚に適用することにより、肌のくすみ等を押え、美し

い肌とするとともに、肌のはり、つやが改善され、皮膚の老化を防止することが明らかとなった。

#### 【0069】実施例6

化粧水：

(処方)	(%)
(1) グリセリン	5.0
(2) 1, 3-ブチレングリコール	6.5
(3) ポリオキシエチレン (20E. O.) ソルビタン モノラウリン酸エステル	1.2
(4) エチルアルコール	8.0
(5) リンゴ抽出物*1	0.01
(6) SOD*2	0.01
(7) 防腐剤	適量
(8) 香料	適量
(9) 精製水	残量

\*1 参考例1で製造したもの

\*2 シグマ社製；人赤血球より得たもの (5.230units/mg)

#### 【0070】(製法)

A. 成分(3)、(4)、(7)及び(8)を混合溶解する。

混合溶解する。

C. AとBを混合して均一にし、化粧水を得た。

B. 成分(1)、(2)、(5)、(6)及び(9)を

#### 【0071】実施例7

バック：

(処方)	(%)
(1) ポリビニルアルコール	20.0
(2) エチルアルコール	20.0
(3) グリセリン	5.0
(4) カオリン	6.0
(5) リンゴ抽出物*1	0.05
(6) オウゴン抽出物*2	3.0
(7) 防腐剤	0.2
(8) 香料	0.1
(9) 精製水	残量

\*1 参考例1で製造したもの

## \*2 一丸ファルコス社製

## 【0072】(製法)

- A. 成分(1)、(3)、(4)及び(9)を混合し、70℃に加熱し、攪拌する。  
 B. 成分(2)、(7)及び(8)を混合する。  
 C. 上記Bを先のAに加え、混合した後、冷却して(5)、(6)を均一に分散してパックを得た。

## 【0073】実施例8

クリーム：表8に示す組成及び下記製法でクリームを調製し、その美肌効果及び皮膚老化防止効果を調べた。この結果を表9に示す。

## 【0074】(組成)

## 【表8】

成分(%)	本発明品		比較品			
	4	5	8	9	10	11
(1) ミツロウ	6.0	6.0	6.0	6.0	6.0	6.0
(2) セタノール	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0
(3) 還元ワノリン	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0
(4) スクワラン	30.0	30.0	30.0	30.0	30.0	30.0
(5) グリセリンセバチレート	4.0	4.0	4.0	4.0	4.0	4.0
(6) 親油性モノステアリン酸グリセリン	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0
(7) 20E.O.	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0
(8) リンゴ抽出物*1	0.01	0.01	0.01	—	—	—
(9) ステアリン酸*2	1.0	—	—	1.0	—	—
(10) β-カロチン*3	—	0.01	—	—	0.01	—
(11) 防腐剤	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2
(12) 香料	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05
(13) 精製水	残量	残量	残量	残量	残量	残量

\*1 参考例1で製造したもの

\*2 日光ケミカルズ社製

\*3 和光純薬社製

## 【0075】(製法)

- A. 成分(1)～(7)、(11)及び(12)を混合し、加熱して70℃に保つ。  
 B. 成分(8)及び(13)を混合し、加熱して70℃に保つ。  
 C. AにBを加え、混合した後、冷却して(9)(1

0)を加えて、均一に混合して、クリームを得た。

(試験方法) 実施例5と同じ

(評価基準) 実施例5と同じ

## 【0076】(結果)

## 【表9】

		本発明品		比較品			
		4	5	8	9	10	11
美肌効果	有効	11	10	0	0	0	0
	やや有効	4	5	6	6	4	1
	無効	0	0	9	9	11	14
老化防止効果	有効	12	11	0	0	0	0
	やや有効	3	4	3	4	2	0
	無効	0	0	12	11	13	15

【0077】表9の結果に示される如く、本発明品4及び5に代表されるリンゴ抽出物と抗酸化剤を組み合わせた組成物を皮膚に適用することにより、肌のくすみ等を

抑さえ、美しい肌とするとともに、肌のはり、つやが改善され、皮膚の老化を防止することが明らかとなった。

## 【0078】実施例9

洗浄料：

(処方)

(1) ステアリン酸

(%)

10.0

(2) パルミチン酸	8.0
(3) ミリスチン酸	12.0
(4) ラウリン酸	4.0
(5) オレイルアルコール	1.5
(6) 精製ラノリン	1.0
(7) 香料	0.1
(8) 防腐剤	0.2
(9) グリセリン	18.0
(10) 水酸化カルシウム	6.0
(11) リンゴ抽出物*1	0.5
(12) 酢酸-d l- $\alpha$ -トコフェロール*2	0.05
(13) 精製水	残量
*1 参考例1で製造したもの	
*2 シグマ社製	

## 【0079】(製法)

A. 成分(9)、(10)及び(13)を混合し、70℃に加熱する。

B. 成分(1)～(6)、(8)及び(12)し、70℃に加熱する。

C. 上記Bを先のAに加え、しばらく70℃に保ち、反応が終了後、50℃まで冷却し、成分(7)及び(11)を加え、冷却して洗淨料を得た。

## 【0080】実施例10

## ゲル軟膏:

(処方)	(%)
(1) カルボキシビニルポリマー	1.0
(2) トリエタノールアミン	1.0
(3) 1, 3ブチレングリコール	10.0
(4) リンゴ抽出物*1	0.01
(5) エルゴカルシフェロール*2	0.001
(6) 精製水	残量
*1 参考例1で製造したもの	
*2 シグマ社製	

## 【0081】(製法)

A. 成分(1)及び(3)～(6)を混合溶解する。

B. Aに成分(2)を加え、混合して均一にし、ゲル軟

膏を得た。

## 【0082】実施例11

口紅: 次に示す処方及び下記製法で口紅を調製した。

(処方)	(%)
(1) リンゴ抽出物*1	0.02
(2) ベーターカロチン*2	0.02
(3) BHT*3	0.001
(4) 赤色202号	0.2
(5) キャンデリラロウ	9.0
(6) 固形パラフィン	8.0
(7) ミツロウ	5.0
(8) カルナウバロウ	5.0
(9) ラノリン	11.0
(10) イソプロピルミリスチン酸エステル	10.0
(11) 精製ヒマシ油	残量
*1 参考例1で製造したもの	
*2 和光純薬社製	
*3 シグマ社製	

## 【0083】(製法)

A. 成分(2)、(3)及び(5)～(11)を加熱溶解後、3本ローラーで練る。

B. Aに成分(1)及び(4)を加えた後、再び3本ローラーで練る。

C. Bを冷却・成型して口紅を得た。

## 【0084】試験例3 創傷治癒試験

生後8週齢のウィスター（Wistar）系雄性ラットを、1群10匹として実験に供した。ラットの背部を剃毛した後、麻酔下、正中線に対称となるように左右2箇所背部皮膚を4cmにわたり切開し、一方を薬剤塗布部位、他方を対照部位とした。切開後直ちに、切開部位3箇所を縫合し、消毒用エタノールで清拭した。縫合部のうち薬剤塗布部位には表10に示した試料16～22（生理食塩水に溶解したもの）のうちいずれか1種を、対照部位には生理食塩水を0.1mlずつ1日2回、1週間にわたり塗布した。

【0085】1週間後背部皮膚を剥離して切開部を中心に短冊状の切片を作成し、皮膚切片の張力強度をレオメーターNRM-2002J（不動工業社製）を用いて測定した。得られた測定値から、数式2により創傷治癒率を算出した。この結果も表10に示す。

【0086】

【数2】

$$\text{創傷治癒率 (\%)} = \frac{\text{薬剤塗布部位の張力強度 (g)}}{\text{対照部位の張力強度 (g)}} \times 100$$

【0087】

【表10】

試料	(試料中の配合量 (%))				創傷治癒率 (%)
	リンゴ抽出物*1	ATP*2	胎盤抽出物*3	酵母抽出物*4	
16	0.5	0.1	—	—	137
17	0.5	—	3.0	—	141
18	0.5	—	—	0.5	135
19	0.5	—	—	—	113
20	—	0.1	—	—	114
21	—	—	3.0	—	110
22	—	—	—	0.5	114

\*1 参考例1で製造したもの  
 \*2 和光純薬社製  
 \*3 三省製薬社製  
 \*4 日光ケミカルズ社製

【0088】表10の結果に示される如く、リンゴ抽出物とATP、胎盤抽出物、酵母抽出物等の細胞賦活剤とを組み合わせた本発明組成物を皮膚に適用した場合は、創傷治癒率が高く、皮膚の外傷、ひび、あかぎれ、ただれ、痔疾、火傷等を有効に改善、治癒できることが明らかとなった。

## 【0089】実施例12

クリーム：表11に示す組成及び下記製法でクリームを調製し、その美肌効果及び皮膚老化防止効果を調べた。この結果を表12に示す。

【0090】（組成）

【表11】

成分 (%)	本発明品		比較品			
	6	7	12	13	14	15
(1) ミツロウ	6.0	6.0	6.0	6.0	6.0	6.0
(2) セタノール	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0
(3) 還元ラノリン	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0
(4) スクワラン	30.0	30.0	30.0	30.0	30.0	30.0
(5) グリセリンモノステアレート	4.0	4.0	4.0	4.0	4.0	4.0
(6) 親油性モノステアリン酸グリセリン	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0
α-トコフェロールリン酸エステル (20E.O.)	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0
(8) リンゴ抽出物*1	0.1	0.1	0.1	—	—	—
(9) 胎盤抽出物*2	0.5	—	—	0.5	—	—
(10) 牛血液除蛋白物*3	—	0.5	—	—	0.5	—
(11) 防腐剤	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2
(12) 香料	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1
(13) 精製水	残量	残量	残量	残量	残量	残量

\*1 参考例1で製造したもの  
 \*2 三省製薬社製  
 \*3 日光ケミカルズ社製

## 【0091】（製法）

A. 成分(1)～(7)、(11)及び(12)を混合し、加熱して70℃に保つ。  
 B. 成分(8)～(10)及び(13)を混合し、加熱して70℃に保つ。

C. AにBを加えて混合し、30℃まで冷却して、クリームを得た。

【0092】（試験方法）被験クリーム1品につき28～54才の女性15名をパネルとし、毎日、朝と夜の2回、12週間にわたって洗顔後に被験クリームの適量を

顔面に塗布した。塗布による美肌及び皮膚老化防止効果を  
を実施例5と同様の基準によって評価した。

【0093】(結果)  
【表12】

		本発明品		比較品			
		6	7	12	13	14	15
美 肌 効 果	有 効	14	13	0	0	0	0
	やや有効	1	2	6	6	7	3
	無 効	0	0	9	9	8	12
老 化 防 止 効 果	有 効	12	12	0	0	0	0
	やや有効	3	3	5	7	7	3
	無 効	0	0	10	8	8	12

【0094】表12の結果に示された如く、本発明品6  
及び7に代表されるリンゴ抽出物と細胞賦活剤を配合し  
た本発明組成物は、これを皮膚に適用することにより、  
肌のくすみ等を押さえ、美しい肌とするとともに、肌の

はり、つやが改善され、皮膚の老化を防止することが明  
らかとなった。

【0095】実施例13

化粧水：

(処方)	(%)
(1) ポリオキシエチレン(60E. O.) 硬化ヒマシ油	1.0
(2) エチルアルコール	15.0
(3) 防腐剤	0.1
(4) ヒノキチオール*1	0.01
(5) 香料	適量
(6) リンゴ抽出物*2	2.0
(7) クエン酸	0.1
(8) クエン酸ナトリウム	0.3
(9) 1,3-ブチレングリコール	4.0
(10) 精製水	残量

\*1 和光純薬社製

\*2 参考例1で製造したもの

【0096】(製法)

A. 成分(1)～(5)を混合溶解する。

B. 成分(6)～(10)を混合溶解する。

C. AとBを混合して化粧水を得た。

【0097】実施例14

乳液：

(処方)	(%)
(1) ポリオキシエチレン(10E. O.) ソルビタン モノステアレート	1.0
(2) ポリオキシエチレン(60E. O.) ソルビット テトラオレエート	0.5
(3) グリセリルモノステアレート	1.0
(4) ステアリン酸	0.5
(5) ベヘニルアルコール	0.5
(6) スクワラン	8.0
(7) エイコサペンタエン酸*1	3.0
(8) 防腐剤	0.1

(9) リンゴ抽出物*2	0.1
(10) カルボキシビニルポリマー	0.1
(11) 水酸化ナトリウム	0.05
(12) エチルアルコール	5.0
(13) 精製水	残量
(14) 香料	適量
*1 シグマ社製	
*2 参考例1で製造したもの	

## 【0098】(製法)

- A. 成分(10)～(13)を加熱混合し、70℃に保つ。  
 B. 成分(1)～(8)を加熱混合し、70℃に保つ。

軟膏:

(処方)

	(%)
(1) ステアリン酸	18.0
(2) セタノール	4.0
(3) トリエタノールアミン	2.0
(4) グリセリン	5.0
(5) リンゴ抽出物*1	1.0
(6) 乳酸*2	0.1
(7) 精製水	残量
*1 参考例1で製造したもの	
*2 和光純薬社製	

## 【0100】(製法)

- A. 成分(3)、(4)及び(7)の一部を加熱混合し、75℃に保つ。  
 B. 成分(1)及び(2)を加熱混合し、75℃に保つ。  
 C. AをBに徐々に加える。  
 D. Cを冷却しながら(7)の残部で溶解した(5)、(6)を加え、軟膏を得た。

## 【0101】試験例4 抗炎症効果及び色素沈着抑制効果試験

表13に示した薬剤及びエチルアルコール15%を含み、残部が精製水からなる被験薬剤を調製し、有色モルモット背部に塗布して日焼けによる炎症及び色素沈着に

C. BにAを加えて混合し、均一に乳化する。

D. Cを冷却後(9)及び(14)を加え、均一に混合して乳液を得た。

## 【0099】実施例15

に対する効果を調べた。その結果を表14に示す。

【0102】(試験方法)有色モルモット(各群10匹)の背部を剃毛し、麻酔下紫外線を照射した。紫外線照射は、東芝株式会社製FL20S・BLBランプとFL20S・E30ランプを3本ずつ同時に照射し、紫外線量は $4.8 \times 10^4 \text{ erg/cm}^2$ とした。紫外線照射の24時間前と照射直後及び照射12時間後、24時間後にモルモット背部の4カ所に試料を0.2mlずつよく塗り込んだ。なお、紫外線照射前に塗布部位を温水でよく洗浄した。照射の24時間後に炎症の程度を、そして7日後に色素沈着の程度を観察した。

## 【0103】

【表13】

試料	(試料中の配合量(%))			
	リンゴ抽出物*1	グリチルリチン酸ジカリウム*2	グアイアズレン*3	シコン抽出物*4
23	0.5	0.5	—	—
24	0.5	—	0.5	—
25	0.5	—	—	0.5
26	0.5	—	—	—
27	—	0.5	—	—
28	—	—	0.5	—
29	—	—	—	0.5

\*1 参考例1で製造したもの

\*2 丸善製薬社製

\*3 和光純薬社製

\*4 シコン20重量部に80(V/V)%エチルアルコール80重量部を加え、40～50℃で5時間抽出した後、これを濾過し濾液を減圧乾固したもの。

【0104】

(評価基準)

炎症についての評価基準

[スコア] [状態]

0:炎症が全く認められない

1:ごくわずかに炎症が認められる

2:炎症は認められるが非照射部位との境界は不明瞭

3:炎症が認められ、非照射部位との境界は鮮明

【0105】

色素沈着についての評価基準

[スコア] [状態]

0:色素沈着が全く認められない

1:ごくわずかに色素沈着が認められる

2:色素沈着は認められるが非照射部位との境界は不明瞭

3:色素沈着が認められ、非照射部位との境界は鮮明

【0106】上記評価基準に従い、それぞれの評点が1点以下であるモルモットが10匹中何匹いたかを数え、

【0107】

(判定基準)

&lt;判定&gt;

&lt;内容&gt;

著効 10匹中、評点1点以下のモルモット数が8匹以上である。

有効 10匹中、評点1点以下のモルモット数が6匹～7匹である。

やや有効 10匹中、評点1点以下のモルモット数が4匹～5匹である。

無効 10匹中、評点1点以下のモルモット数が3匹以下である。

【0108】

【表14】

試料	炎症スコア				色素沈着スコア				抗炎症効果	色素沈着抑制効果
	0	1	2	3	0	1	2	3		
23	9	1	0	0	8	2	1	0	著効	著効
24	8	2	0	0	8	2	0	0	著効	著効
25	7	1	2	0	6	3	1	0	著効	著効
26	0	2	7	1	1	2	7	0	無効	無効
27	1	5	4	0	1	5	4	0	有効	有効
28	1	4	5	0	1	3	5	1	やや有効	やや有効
29	0	0	7	3	0	0	8	2	無効	無効

【0109】表14の結果より、リンゴ抽出物とグリチルリチン酸ジカリウム、グアイアズレン、シコン抽出物

の抗炎症剤を配合した本発明組成物は、これを皮膚に適用することにより、皮膚の炎症および色素沈着を抑制す



ることが明らかとなった。

【0110】実施例16

(処方)	(%)
(1) ポリオキシエチレン(40E. O.)モノステアレート	2.0
(2) グリセリンモノステアレート(自己乳化型)	5.0
(3) ステアリン酸	5.0
(4) ベヘニルアルコール	0.5
(5) スクワラン	15.0
(6) イソオクタン酸セチル	5.0
(7) ブチルパラベン	0.1
(8) メチルパラベン	0.1
(9) 1,3-ブチレングリコール	5.0
(10) グリチルリチン酸ジカリウム*1	0.2
(11) リンゴ抽出物*2	0.5
(12) シラカバ抽出物*3	0.1
(13) 精製水	残量
(14) 香料	適量

\*1 東京化成社製

\*2 参考例1で製造したもの

\*3 丸善製薬社製

【0111】(製法)

A. 成分(1)～(7)を70℃にて加熱溶解する。

B. 成分(8)～(13)を70℃に加熱する。

C. AをBに加え、冷却してクリームを得る。D. Cに

クリーム：次に示す処方及び下記製法でクリームを調製した。

成分(14)を加え、冷却してクリームを得る。

【0112】実施例17

乳液：次に示す処方及び下記製法で乳液を調製した。

(処方)	(%)
(1) ポリオキシエチレン(10E. O.)ソルビタン モノステアレート	1.0
(2) ポリオキシエチレン(60E. O.)ソルビット テトラオレエート	0.5
(3) グリセリンモノステアレート	1.0
(4) ステアリン酸	0.5
(5) ベヘニルアルコール	0.5
(6) 精製アボガド油	4.0
(7) トリ2-エチルヘキサン酸グリセリル	4.0
(8) ブチルパラベン	0.1
(9) リンゴ抽出物*1	1.0
(10) アロエ抽出物*2	0.2
(11) メチルパラベン	0.1
(12) カルボキシビニルポリマー	0.07
(13) 1,3-ブチレングリコール	5.0
(14) 精製水	残量
(15) 水酸化ナトリウム	0.025
(16) 精製水	7.5
(17) 香料	適量

\*1 参考例1で製造したもの

\*2 丸善製薬社製

【0113】(製法)

A. 成分(1)～(8)を70℃にて加熱溶解する。

B. 成分(9)～(14)を70℃にて加熱溶解する。

C. AをBに加え、乳化する。

D. Cに(15)～(17)を加え、冷却して乳液を得る。

【0114】実施例18

化粧水：次に示す処方及び下記製法で化粧水を調製し

た。

(処方)	(%)
(1) ポリオキシエチレン (60E. O.) 硬化ヒマシ油	1.0
(2) 香料	適量
(3) エタノール	10.0
(4) メチルパラベン	0.1
(5) カミツレ抽出物*1	1.0
(6) クエン酸	0.1
(7) クエン酸ナトリウム	0.3
(8) 1,3-ブチレングリコール	5.0
(9) リンゴ抽出物*2	0.01
(10) 精製水	残量
*1 一丸ファルコス社製	
*2 参考例1で製造したもの	

## 【0115】(製法)

- A. 成分(1)～(4)を混合溶解する。  
 B. 成分(5)～(10)を混合溶解する。  
 C. BをAに加え、攪拌して化粧水を得る。

## 【0116】実施例19

ヘアトニック：次に示す処方及び下記製法でヘアトニックを調製した。

(処方)	(%)
(1) リンゴ抽出物*1	10.0
(2) カミツレ抽出物*2	0.3
(3) メントール	0.1
(4) エタノール	40.0
(5) 香料	適量
(6) 精製水	残量
*1 参考例1で製造したもの	
*2 一丸ファルコス社製	

- 【0117】A. 成分(3)～(5)を混合溶解する。  
 B. 成分(1)、(2)及び(6)を混合溶解する。  
 C. BにAを加えて均一に混合し、ヘアトニックを得た。

乳液：表15に示す組成及び下記製法で乳液を調製し、その肌荒れ改善効果を調べた。この結果を表16に示す。

## 【0119】(組成)

【表15】

## 【0118】実施例20

成分(%)	本発明品		比較品			
	8	9	15	17	18	19
(1) スクワラン	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0
(2) ワセリン	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0
(3) ミツロウ	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5
(4) ヴァジシン(20E. O.) エステル	0.8	0.8	0.8	0.8	0.8	0.8
(5) ポリオキシエチレン(20E. O.) オレイルエーテル	1.2	1.2	1.2	1.2	1.2	1.2
(6) 1,3-ブチレングリコール	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0
(7) リンゴ抽出物*1	0.1	0.1	0.1	—	—	—
(8) ヒアルロン酸*2	0.01	—	—	0.01	—	—
(9) コラーゲン*3	—	0.01	—	—	0.01	—
(10) エチルアルコール	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0
(11) 防腐剤	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2
(12) 香料	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1
(13) 特許化成分(2%水溶液)	20	20	20	20	20	20
(14) 精製水	残量	残量	残量	残量	残量	残量

- \*1 参考例1で製造したもの  
 \*2 日産ケミカルズ社製  
 \*3 高研社製

## 【0120】(製法)

A. (6)～(10)及び(14)の各成分を加熱混合

し、70℃に保つ。

B. (1)～(5)、(11)及び(12)の各成分を加熱混合し、70℃に保つ。

C. 上記Bを先のAに加えて混合し、成分(13)を加えて均一に乳化し、30℃まで冷却して乳液を得た。

【0121】(試験方法) 24～45才の健康人15名をパネルとし、実験的な荒れ肌を惹起する前の肌状態を

肌状態スコア

<スコア>

<状態>

- 1 肌の皮溝が不鮮明であり、角質のはがれが認められる。
- 2 肌の皮溝がやや不鮮明であるかまたは一方向性が強い。
- 3 肌の皮溝は認められるが、浅いかまたは一方向性が強い。
- 4 肌の皮溝が認められるかまたはやや網目状である。
- 5 肌の皮溝がはっきり認められるかまたはきれいな網目状である。

ミクروسコープカメラで撮影し、下記基準によりそのスコアを求めた。実験的な荒れ肌は、上腕屈側部をエーテル、アセトン(1:1)混液で処理することにより惹起した。さらにその後は、7日間にわたって毎日、朝と夜の2回被験乳液を塗布し、荒れ肌惹起の1、3、5及び7日後に前記と同様肌状態のスコアを求めた。

【0122】

【0123】(結果)

【表16】

		本発明品		比較品			
		8	9	16	17	18	19
肌状態 スコア	塗布前	3.5	3.9	3.6	3.5	3.7	3.7
	1日後	1.2	1.3	1.2	1.5	1.3	1.4
	3日後	2.7	3.0	1.8	1.9	2.0	1.7
	5日後	3.4	3.7	2.2	2.1	2.3	2.1
	7日後	4.2	4.0	2.6	2.9	2.8	2.5

【0124】表16の結果に示される如く、本発明品8に代表されるリング抽出物とムコ多糖類を組合せた本発明組成物および本発明品9に代表されるリング抽出物とタンパク質を組合せた本発明組成物は、これらを皮膚に適用することにより、肌の荒れを改善できることが明らかになった。

【0125】実施例21

クリーム：表17に示す組成及び下記製法でクリームを調製し、その美肌効果を調べた。この結果を表18に示す。

【0126】(組成)

【表17】

成分 (%)	本発明品		比較品			
	10	11	20	21	22	23
(1) ミツロウ	6.0	6.0	6.0	6.0	6.0	6.0
(2) セタノール	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0
(3) 還元ラノリン	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0
(4) スクワラン	30.0	30.0	30.0	30.0	30.0	30.0
(5) グリセリン/ステアレート 親油型/ステアリン酸	4.0	4.0	4.0	4.0	4.0	4.0
(6) グリセリン	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0
(7) モノラウリン酸エステル(20E.O.)	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0
(8) リンゴ抽出物*1	0.1	0.1	0.1	—	—	—
(9) コンドロイチン硫酸ナトリウム*2	0.02	—	—	0.02	—	—
(10) エラスチン水溶液*3	—	0.01	—	—	0.01	—
(11) 防腐剤	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2
(12) 香料	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05
(13) 精製水	残量	残量	残量	残量	残量	残量

\*1 参考例1で製造したもの

\*2 生化学工業社製

\*3 一丸ファルコス社製

## 【0127】(製法)

- A. 成分(1)～(7)、(11)及び(12)を混合し、加熱して70℃に保つ。  
 B. 成分(8)～(10)及び(13)を混合し、加熱して70℃に保つ。  
 C. AにBを加え、混合した後、冷却してクリームを得た。

【0128】(試験方法)被験クリーム1品につき27～54才の女性15名をパネルとし、毎日朝と夜の2回、12週間にわたって洗顔後に被験クリームの適量を顔面に塗布した。塗布による美肌効果を実施例1と同様の基準によって評価した。

## 【0129】(結果)

【表18】

		本発明品		比較品			
		10	11	20	21	22	23
美 肌 効 果	有 効	10	11	1	1	0	0
	やや有効	5	4	6	3	6	3
	無 効	0	0	8	11	9	12

【0130】表18の結果に示される如く、本発明品10に代表されるリンゴ抽出物とムコ多糖類を組合せた本発明組成物および本発明品11に代表されるリンゴ抽出物とタンパク質を組合せた本発明組成物は、これらを皮膚に適用することにより、肌の「くすみ」等の発生の防

止、改善することができ、美しい肌とすることが明らかとなった。

## 【0131】実施例22

化粧水：次に示す処方及び下記製法で化粧水を調製した。

(処方)	(%)
(1) グリセリン	5.0
(2) 1,3-ブチレングリコール	6.5
(3) ポリオキシエチレン(20E.O.)ソルビタン モノラウリン酸エステル	1.2
(4) エチルアルコール	8.0
(5) リンゴ抽出物*1	1.0
(6) コラーゲン*2	0.5
(7) 防腐剤	適量

- (8) 香料  
 (9) 精製水  
 \* 1 参考例1で製造したもの  
 \* 2 高研社製

適量  
 残量

## 【0132】(製法)

- A. 成分(3)、(4)、(7)及び(8)を混合溶解する。  
 B. 成分(1)、(2)、(5)、(6)及び(9)を混合溶解する。

C. AとBを混合して均一にし、化粧水を得た。

## 【0133】実施例23

バック：次に示す処方及び下記製法でバックを調製した。

(処方)	(%)
(1) ポリビニルアルコール	20.0
(2) エチルアルコール	20.0
(3) グリセリン	5.0
(4) カオリン	6.0
(5) リング抽出物*1	10.0
(6) ヒアルロン酸ナトリウム*2	0.5
(7) 防腐剤	適量
(8) 香料	0.05
(9) 精製水	残量
* 1 参考例1で製造したもの	
* 2 キュービー社製	

## 【0134】(製法)

- A. 成分(1)、(3)～(6)及び(9)を混合し、70℃に加熱し、攪拌する。  
 B. 成分(2)、(7)及び(8)を混合する。  
 C. 上記Bを先のAに加え、混合した後、冷却してバックを得た。

クを得た。

## 【0135】実施例24

洗浄料：次に示す処方及び下記製法で洗浄料を調製した。

(処方)	(%)
(1) ステアリン酸	10.0
(2) パルミチン酸	8.0
(3) ミリスチン酸	12.0
(4) ラウリン酸	4.0
(5) オレイルアルコール	1.0
(6) 精製ラノリン	1.0
(7) 香料	0.1
(8) 防腐剤	0.2
(9) グリセリン	18.0
(10) 水酸化カリウム	6.0
(11) リング抽出物*1	0.5
(12) ケラチン加水分解液*2	0.05
(13) 精製水	残量
* 1 参考例1で製造したもの	
* 2 成和化成社製	

## 【0136】(製法)

- A. 成分(9)、(10)及び(13)を混合し、70℃に加熱する。  
 B. 成分(1)～(6)及び(8)を混合し、70℃に加熱する。  
 C. 上記Bを先のAに加え、しばらく70℃に保ち、反応が終了後、50℃まで冷却し、成分(7)、(11)及び(12)を加え、冷却して洗浄料を得た。

## 【0137】

【発明の効果】本発明によれば、薬効剤の本来有する効能を十分に発揮させることができる。例えば、薬効剤としてチロシナーゼ活性阻害剤を含有する本発明の組成物は、安定で且つ優れた美白作用を有するため、皮膚の色素沈着に高い抑制効果を発揮し、また、抗炎症剤を含有する本発明の組成物は、皮膚の炎症及びそれに付随して起こる色素沈着に高い抑制効果を発揮するため、日焼け

などによる皮膚の黒化、シミ、ソバカスの防止・改善等に有効である。一方、活性酸素除去剤を含有する本発明の組成物は、優れた活性酸素除去作用を有し、紫外線による皮膚中での活性酸素生成に起因する過酸化脂質の生成を抑制し、また、抗酸化剤を含有する本発明の組成物は自動酸化等による過酸化脂質の生成を抑制するため、肌荒れ改善や、皮膚老化防止等に安全で且つ優れた効果を有する。薬効剤として細胞賦活剤を含有する本発明の組成物は、優れた細胞賦活作用を有するため、皮膚の老

化防止、外傷、ひび、あかざれ、ただれ、痔疾、火傷などの改善、創傷治癒促進等に有効なものである。更に、薬効剤として保湿剤を含有する本発明の組成物は、安定で且つ優れた肌荒れ改善作用を有するため、肌の「くすみ」等の発生の防止、改善に有効なものである。このように、本発明の組成物は、薬効剤の本来有する効能を十分に発揮させることができるので、美容や医療において極めて有用なものである。

#### 【手続補正書】

【提出日】平成8年11月28日

#### 【手続補正1】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】請求項2

【補正方法】変更

【補正内容】

【請求項2】 薬効剤がチロシナーゼ活性阻害剤である請求項第1項記載の組成物。

#### 【手続補正2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】請求項4

【補正方法】変更

【補正内容】

【請求項4】 薬効剤が活性酸素除去剤である請求項第1項記載の組成物。

#### 【手続補正3】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】請求項7

【補正方法】変更

【補正内容】

【請求項7】 抗酸化剤が、ビタミンA類及びそれらの誘導体並びにそれらの塩、ビタミンB類及びそれらの誘導体並びにそれらの塩、ビタミンC及びその誘導体並びにそれらの塩、ビタミンD類及びそれらの誘導体並びにそれらの塩、ビタミンE及びその誘導体並びにそれらの塩、グルタチオン及びその誘導体並びにそれらの塩、BHT及びBHAから選ばれたものである請求項第6項記載の組成物。

#### 【手続補正4】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】請求項8

【補正方法】変更

【補正内容】

【請求項8】 薬効剤が細胞賦活剤である請求項第1項記載の組成物。

#### 【手続補正5】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0010

【補正方法】変更

【補正内容】

【0010】(チロシナーゼ活性阻害剤)チロシナーゼ活性阻害剤としては、例えば、システイン及びその誘導体(例えば、N, N'-ジアセチルシスチンジメチル等)並びにその塩、グラブリジン、グラブレン、リクイリチン、イソリクイリチン及びこれらを含有するカンゾウ抽出物、センブクカ抽出物、ケイケツトウ抽出物、サンベンズ抽出物、ソウハクヒ抽出物、トウキ抽出物、イブキトラノオ抽出物、クララ抽出物、サンザシ抽出物、シラユリ抽出物、ホップ抽出物、ノイバラ抽出物及びヨクイニン抽出物等が挙げられる。

#### 【手続補正6】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0011

【補正方法】変更

【補正内容】

【0011】上記チロシナーゼ活性阻害剤のうち、特に好ましいものとしては、システイン及びその誘導体(例えば、N, N'-ジアセチルシスチンジメチル等)並びにその塩、グラブリジン、グラブレン、リクイリチン、イソリクイリチン及びこれらを含有するカンゾウ抽出物が挙げられる。

#### 【手続補正7】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0108

【補正方法】変更

【補正内容】

【0108】

【表14】

試料	炎症スコア				色素沈着スコア				抗炎症 効果	色素沈着 抑制効果
	0	1	2	3	0	1	2	3		
23	9	1	0	0	8	2	0	0	著効	著効
24	8	2	0	0	8	2	0	0	著効	著効
25	7	1	2	0	6	3	1	0	著効	著効
26	0	2	7	1	1	2	7	0	無効	無効
27	1	5	4	0	1	5	4	0	有効	有効
28	1	4	5	0	1	3	5	1	やや有効	やや有効
29	0	0	7	3	0	0	8	2	無効	無効

【手続補正8】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0111

【補正方法】変更

【補正内容】

【0111】（製法）

A. 成分（1）～（7）を70℃にて加熱溶解する。

B. 成分（8）～（13）を70℃に加熱する。

C. AをBに加え、冷却する。D. Cに成分（14）を加え、クリームを得る。

【手続補正9】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0136

【補正方法】変更

【補正内容】

【0136】（製法）

A. 成分（9）、（10）及び（13）を混合し、70℃に加熱する。

B. 成分（1）～（6）及び（8）を混合し、70℃に加熱する。

C. 上記Bを先のAに加え、50℃まで冷却し、成分（7）、（11）及び（12）を加え、更に冷却して洗浄料を得た。

フロントページの続き

(51)Int.Cl.<sup>6</sup>

A61K 7/00

7/42

7/48

識別記号

片内整理番号

FI

A61K 7/00

7/42

7/48

技術表示箇所

X

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record.**

**BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

☐ BLACK BORDERS

☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES

☒ FADED TEXT OR DRAWING

☒ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING

☐ SKEWED/SLANTED IMAGES

☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS

☐ GRAY SCALE DOCUMENTS

☒ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT

☒ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY

☐ OTHER: \_\_\_\_\_

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.**